

1. IME ZDRAVILA

Augmentin 400 mg/57 mg v 5 ml prašek za peroralno suspenzijo z okusom mešanega sadja

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po pripravi vsebuje 1 ml peroralne suspenzije 80 mg amoksicilina v obliki amoksicilin trihidrata, ter 11,4 mg klavulanske kisline v obliki kalijevega klavulanata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml vsebuje 2,5 mg aspartama (E951).

Vsebuje maltodekstrin (glukoza).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

bel do sivobel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Augmentin je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- akutni bakterijski sinuzitis (ustrezno diagnosticiran),
- akutni otitis media,
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticirano),
- pljučnica, dobljena v domačem okolju,
- cistitis,
- pielonefritis,
- okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, živalski ugrizi, hudi zobni absces s celulitisom, ki se širi,
- okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerki so povsod izraženi kot vsebnost amoksicilin/klavulanske kisline, razen kjer so navedeni kot vsebnost posameznih učinkovin.

Pri izbiri odmerka zdravila Augmentin za zdravljenje posamezne okužbe je treba upoštevati:

- pričakovane patogene in verjetnost njihove občutljivosti za protibakterijska zdravila (glejte poglavje 4.4),
- izrazitost in mesto okužbe,

- bolnikovo starost, telesno maso in delovanje ledvic, kot je prikazano spodaj. Po potrebi je mogoče uporabiti druge oblike zdravila Augmentin (npr. tiste z večjimi odmerki amoksicilina in/ali drugačnim razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če je ta oblika zdravila Augmentin uporabljena, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja otrokom s telesno maso < 40 kg največji dnevni odmerek 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kisline. Če je potreben večji dnevni odmerek amoksicilina, je priporočljivo izbrati drugo obliko zdravila Augmentin, da bi se izognili nepotrebno velikim dnevnim odmerkom klavulanske kisline (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na bolnikov odziv. Nekatere okužbe (npr. osteomielitis) zahtevajo dolgotrajnejše zdravljenje. Zdravljenja se ne sme podaljšati preko 14 dni brez ponovne ocene stanja (glejte poglavje 4.4 glede dolgotrajnega zdravljenja).

Odrasli in otroci ≥ 40 kg morajo biti zdravljeni s farmacevtskimi oblikami zdravila Augmentin za odrasle.

Otroci < 40 kg

- 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih;
- do 70 mg/10 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih v primeru nekaterih okužb (kot so otitis media, sinuzitis in okužbe spodnjih dihal).

Otroke lahko zdravimo z zdravilom Augmentin v obliki tablet, suspenzije ali vrečic za pediatrično uporabo. Otroke stare 6 let ali manj, je priporočljivo zdraviti z zdravilom Augmentin v obliki suspenzije ali vrečic za pediatrično uporabo.

Kliničnih podatkov o odmerkih oblik zdravila Augmentin 7:1, večjih kot 45 mg/6,4 mg/kg na dan pri otrocih, mlajših od 2 let, ni.

Kliničnih podatkov o oblikah zdravila Augmentin 7:1 pri bolnikih, mlajših od 2 mesecev, ni. Zato za to populacijo ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic

Bolniki z očistkom kreatinina (CrCl) nad 30 ml/min ne potrebujejo prilagoditve odmerka.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min ni priporočljivo uporabljati oblik zdravila Augmentin z razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline 7:1, ker ni na voljo prilagoditev odmerka.

Okvara jeter

Zdravilo je treba odmerjati previdno in v rednih presledkih kontrolirati delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Augmentin je za peroralno uporabo.

Uporabite na začetku obroka, da boste zmanjšali možnost gastrointestinalne intolerance in optimizirali absorpcijo amoksicilin/klavulanske kisline.

Zdravljenje je mogoče začeti parenteralno v skladu z SmPC za i.v. obliko in ga nadaljevati s peroralno obliko.

Pretresite, da boste zrahljali prašek, dodajte vodo po navodilih, obrnite in pretresite. Steklenico pretresite pred vsakim odmerkom (glejte poglavje 6.6).

Pred uporabo zdravila glejte navodila za pripravo v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini, katerikoli penicilin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza hude takojšnje preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksije) na kakšno drugo betalaktamsko zdravilo (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam).

Anamneza zlatenice/okvare jeter zaradi amoksicilin/klavulanske kisline (glejte poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uvedbo zdravljenja z amoksicilin/klavulansko kislino je treba natančno poizvedeti glede predhodnih preobčutljivostnih reakcij na peniciline, cefalosporine ali druge betalaktame (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktoidnimi in hudimi kožnimi neželenimi učinki). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti na penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilin/klavulansko kislino prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

Če je okužba dokazano posledica organizma/organizmov, občutljivih za amoksicilin, pride v poštev prehod z amoksicilin/klavulanske kisline na amoksicilin v skladu z uradnimi smernicami.

Ta oblika zdravila Augmentin ni primerna za uporabo tam, kjer obstaja veliko tveganje, da imajo domnevni patogeni odpornost proti betalaktamskim zdravilom, ki ni posledica beta-laktamaz, dovzetnih za zavrtje s klavulansko kislino. Ta oblika se ne sme uporabljati za zdravljenje penicilin rezistentne *S. pneumoniae*.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki dobivajo velike odmerke, se lahko pojavijo konvulzije (glejte poglavje 4.8).

Uporabi amoksicilin/klavulanske kisline se je treba izogniti v primeru suma na infekcijsko mononukleozo, ker je bila uporaba amoksicilina pri tej bolezni povezana s pojavom morbiliformnega izpuščaja.

Sočasna uporaba alopurinola med zdravljenjem z amoksicilinom lahko poveča verjetnost alergijskih kožnih reakcij.

Dolgotrajna uporaba lahko občasno povzroči razrast neobčutljivih organizmov.

Če se na začetku zdravljenja pojavi generaliziran eritem z zvišano telesno temperaturo in pustulami, je to lahko simptom akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Ta

reakcija zahteva prenehanje uporabe zdravila Augmentin in pomeni kontraindikacijo za vsako poznejšo uporabo amoksicilina.

Amoksicilin/klavulansko kislino je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znaki okvare jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

Učinki na jetra so bili opisani predvsem pri moških in starejših bolnikih in so morda povezani z dolgotrajnim zdravljenjem. Zelo redko so bili ti dogodki opisani pri otrocih. Pri vseh populacijah se znaki in simptomi po navadi pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po njem, včasih pa se razvijejo šele več tednov po prenehanju zdravljenja. Po navadi so reverzibilni. Učinki na jetra so lahko hudi in v izredno redkih okoliščinah so bili opisani smrtni primeri. Ti so se skoraj vedno pojavili pri bolnikih z resno osnovno boleznijo ali bolnikih, ki so sočasno jemali zdravila, za katera je znano, da lahko vplivajo na jetra (glejte poglavje 4.8).

Z antibiotikom povezani kolitis je opisan pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z amoksicilinom, in lahko sega od blagega do smrtno nevarnega (glejte poglavje 4.8). Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo ali po uporabi kateregakoli antibiotika dobijo drisko. Če se pojavi z antibiotikom povezani kolitis, je treba uporabo zdravila Augmentin nemudoma končati, se posvetovati z zdravnikom in uvesti ustrezno zdravljenje. Antiperistaltična zdravila so v takšnem primeru kontraindicirana.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je priporočljivo redno preverjati delovanje organskih sistemov, vključno z ledvicami, jetri in hematopoetskim sistemom.

Pri bolnikih, ki so dobivali amoksicilin/klavulansko kislino, je bilo v redkih primerih opisano podaljšanje protrombinskega časa. Med sočasno uporabo antikoagulantov so potrebne ustrezne kontrole. Za vzdrževanje želene stopnje antikoagulacije je lahko potrebna prilagoditev odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi stopnji okvare (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z manjšim izločanjem urina so v zelo redkih primerih opažali kristalurijo, predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksicilina je priporočljivo vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavje 4.9).

Med zdravljenjem z amoksicilinom je treba za testiranje glukoze v urinu uporabiti encimske metode z glukoza-oksidozo, kajti med uporabo neencimskih metod se lahko pojavijo lažno pozitivni rezultati.

Prisotnost klavulanske kisline v zdravilu Augmentin lahko izzove nespecifično vezavo IgG in albumina na eritrocitno membrano in povzroči lažno pozitiven Coombsov test.

Opisani so pozitivni izvidi EIA-testa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* pri bolnikih, ki so dobivali amoksicilin/klavulansko kislino, za katere se je pozneje izkazalo, da niso okuženi z *Aspergillusom*. Pri EIA-testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* so opisane navzkrižne reakcije z neaspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami. Zato je treba pozitivne izvide pri bolnikih, ki dobivajo amoksicilin/klavulansko kislino, tolmačiti previdno in jih potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

Zdravilo Augmentin 400 mg/57 mg v 5 ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje v 1 ml 2,5 mg aspartama (E951), ki je vir fenilalanina. Pri bolnikih s fenilketonurijo je treba to zdravilo uporabljati previdno.

To zdravilo vsebuje maltodekstrin (glukoza). Bolniki z redko malabsorbcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulanti

Peroralni antikoagulanti in penicilinski antibiotiki so bili v praksi široko uporabljeni, ne da bi bila zabeležena kakšna medsebojna delovanja. Vendar so v literaturi opisani primeri povečanja internacionalnega normaliziranega razmerja pri bolnikih, ki so jemali acenokumarol ali varfarin, in so dobili ciklus amoksicilina. Če je potrebna sočasna uporaba, je treba protrombinski čas in internacionalno normalizirano razmerje skrbno kontrolirati, ko se amoksicilin začne uporabljati in ko se njegova uporaba konča. Poleg tega so lahko potrebne prilagoditve odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Metotreksat

Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata in tako lahko povečajo toksičnost.

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida se ne priporoča. Probenecid zmanjša ledvično tubulno sekrecijo amoksicilina. Sočasna uporaba probenecida lahko povzroči povečanje in podaljšanje koncentracije amoksicilina v krvi, ne pa tudi klavulanske kisline.

Mofetilmikofenolat

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat, je bilo po začetku peroralnega zdravljenja s kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline opisano znižanje koncentracije aktivnega presnovka, mikofenolne kisline (MPA - *mycophenolic acid*), pred odmerkom za približno 50 %. Možno je, da sprememba koncentracije pred odmerkom ne odraža natančno sprememb v celotni izpostavljenosti MPA. Zato običajno ni potrebno prilagajati odmerka mofetilmikofenolata, saj ni kliničnih dokazov o disfunkciji presadka. Kljub vsemu, pa je potrebno med in po zdravljenju z antibiotiki zagotoviti skrbno klinično spremljanje bolnika.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Maloštevni podatki o uporabi amoksicilin/klavulanske kisline med nosečnostjo pri človeku ne kažejo povečanega tveganja prirojenih malformacij. V eni sami študiji pri ženskah s predčasnim, prezgodnjim pretrganjem plodove ovojnice je bilo opisano, da je lahko profilaktično zdravljenje z amoksicilin/klavulansko kislino povezano z večjim tveganjem nekrotizirajočega enterokolitisa pri novorojenčkih. Uporabi med nosečnostjo se je treba izogibati, razen če zdravnik presodi, da je nujna.

Dojenje

Obe snovi se izločata v materino mleko (o vplivih klavulanske kisline na dojenega otroka ni nič znanega). Zato se pri dojenem otroku lahko pojavita driska in glivična okužba sluznic; zaradi tega je treba dojenje prekiniti. Lahko se pojavi preobčutljivost. Amoksicilin/klavulansko kislino naj bi med obdobjem dojenja uporabili šele, ko lečeči zdravnik oceni korist in tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. alergijske reakcije, omotica, konvulzije), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8)

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni učinki so driska, navzea in bruhanje.

Spodaj so naštetih neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila Augmentin, razvrščeni po organskih sistemih MedDRA.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	
mukokutana kandidoza	pogosti
razrast neobčutljivih organizmov	neznano
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo)	redki
trombocitopenija	redki
reverzibilna agranulocitoza	neznano
hemolitična anemija	neznano
podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa ¹	neznano
<u>Bolezni imunskega sistema¹⁰</u>	
angionevrotični edem	neznano
anafilaksija	neznano
serumski boleznin podoben sindrom	neznano
preobčutljivostni vaskulitis	neznano
<u>Bolezni živčevja</u>	
omotica	občasni
glavobol	občasni
reverzibilna hiperaktivnost	neznano
konvulzije ²	neznano
aseptični meningitis	neznano
<u>Bolezni prebavil</u>	
driska	pogosti
navzea ³	pogosti
bruhanje	pogosti
prebavne motnje	občasni
z antibiotikom povezani kolitis ⁴	neznano
črn "dlakav" jezik	neznano
obarvanje zob ¹¹	neznano
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	
zvišanje vrednosti AST in/ali ALT ⁵	občasni
hepatitis ⁶	neznano

holestatska zlatenica ⁶	neznano
<u>Bolezni kože in podkožja</u> ⁷	
izpuščaj na koži	občasni
srbenje	občasni
urtikarija	občasni
multiformni eritem	redki
Stevens-Johnsonov sindrom	neznano
toksična epidermalna nekroliza	neznano
bulozni eksfoliativni dermatitis	neznano
akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	neznano
z zdravilom povzročeni kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS- <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)	neznano
<u>Bolezni sečil</u>	
intersticijski nefritis	neznano
kristalurija ⁸	neznano
<p>¹ Glejte poglavje 4.4.</p> <p>² Glejte poglavje 4.4.</p> <p>³ Navzea je pogostejša med uporabo velikih peroralnih odmerkov. Če se pojavijo reakcije na prebavilih, jih je mogoče zmanjšati z jemanjem amoksisicilin/klavulanske kisline na začetku obroka.</p> <p>⁴ Vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4).</p> <p>⁵ Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so zabeležili zmerno zvišanje vrednosti AST in/ali ALT, toda pomen teh izsledkov ni znan.</p> <p>⁶ Ti dogodki so bili zabeleženi z drugimi penicilini in cefalosporini (glejte poglavje 4.4).</p> <p>⁷ Če se pojavi preobčutljivostna vnetna reakcija kože, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).</p> <p>⁸ Glejte poglavje 4.9</p> <p>⁹ Glejte poglavje 4.4</p> <p>¹⁰ Glejte poglavji 4.3 in 4.4</p> <p>¹¹ Opisani so bili zelo redki primeri površinskega obarvanja zob pri otrocih. Dobra ustna higiena lahko pomaga preprečiti obarvanje zob, ker ga je po navadi mogoče odstraniti s ščetkanjem.</p>	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki prevelikega odmerjanja

Opazni so lahko gastrointestinalni simptomi in moteno ravnovesje tekočine in elektrolitov. Opažali so amoksicilinsko kristalurijo, ki je v nekaterih primerih povzročila odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki dobivajo velike odmerke, se lahko pojavijo konvulzije.

Opisana je precipitacija amoksicilina v urinskih katetrih, predvsem po intravenski uporabi velikih odmerkov. Redno je treba preverjati prehodnost katetra (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje zastrupitve

Prebavne simptome je mogoče zdraviti simptomatsko, pozornost je treba nameniti ravnovesju vode in elektrolitov.

Amoksicilin/klavulansko kislino je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta. Oznaka ATC: J01CR02

Mehanizem delovanja

Amoksicilin je polsintetski penicilin (betalaktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (beljakovine, ki vežejo penicilin) v biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna sestavina zgradbe bakterijske celične stene. Zavrtje sinteze peptidoglikana oslabi celično steno, temu po navadi sledi liza celice in smrt.

Amoksicilin je občutljiv za razgradnjo z betalaktamazami, ki jih proizvaja rezistentna bakterija, in zato spekter delovanja samega amoksicilina ne zajema organizmov, ki izdelujejo te encime.

Klavulanska kislina je betalaktam, po zgradbi podoben penicilinu. Inaktivira nekatere betalaktamaze in tako prepreči inaktivacijo amoksicilina. Klavulanska kislina sama nima klinično uporabnega protibakterijskega učinka.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Čas, ko koncentracija v serumu ostane nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ($t > \text{MIK}$) velja kot glavna determinanta učinkovitosti amoksicilina.

Mehanizmi odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti amoksicilin/klavulanski kislini sta:

- inaktivacija s tistimi bakterijskimi beta-laktamazami, ki jih ne zavre klavulanska kislina, vključno s skupinami B, C in D;
- sprememba penicilin-vežočih beljakovin (PBP), ki zmanjša afiniteto protibakterijskega zdravila za tarčo.

Nepermeabilnost bakterij ali mehanizmi efluksne črpalke lahko povzročijo odpornost bakterij ali pripomorejo k takšni odpornosti, zlasti pri gramnegativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti MIK za amoksicilin/klavulansko kislino sta navedeni v EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Organizem	Mejne vrednosti občutljivosti (µg/ml)		
	Občutljivi	Srednje občutljivi	Odporni
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza-negativni stafilokoki ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Navedene vrednosti so za koncentracije amoksicilina. Za namene preizkušanja občutljivosti je koncentracija klavulanske kisline fiksirana pri 2 mg/l.

² Navedene vrednosti so za koncentracije oksacilina.

³ Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za ampicilin.

⁴ Mejna vrednost odpornosti R > 8 mg/l zagotavlja, da so vsi izolati s tem mehanizmom odpornosti prijavljeni kot odporni.

⁵ Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za benzilpenicilin.

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

<p><u>Pogosto občutljive vrste</u></p> <p><u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)£ Koagulaza-negativni stafilokok (občutljiv za meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> in drugi betahemolitični streptokoki Skupina <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u></p> <p><u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Inherentno odporni organizmi</u></p> <p><u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti. £ Vsi stafilokoki, odporni proti meticilinu, so odporni proti amoksicilin/klavulanski kislini. ¹S to obliko amoksicilin/klavulanske kisline se ne sme zdraviti <i>Streptococcus pneumoniae</i>,</p>

odpornih proti penicilinu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

² V nekaterih državah EU so bili sevi z zmanjšano občutljivostjo opisani s pogostnostjo nad 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Amoksicilin in klavulanska kislina sta v vodni raztopini pri fiziološkem pH povsem disociirana. Obe učinkovini se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbirata. Absorpcija amoksicilin/klavulanske kisline je optimalna, če sta uporabljena na začetku obroka. Po peroralni uporabi je biološka uporabnost amoksicilina in klavulanske kisline približno 70 %. Plazemska profila obeh učinkovin sta podobna in čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) je v obeh primerih približno eno uro.

Spodaj so predstavljeni farmakokinetični rezultati študije, v kateri so amoksicilin/klavulansko kislino (875 mg/125 mg tablete dvakrat dnevno) na tešče uporabili v skupinah zdravih prostovoljcev.

Povprečne vrednosti (\pm SD) farmakokinetičnih parametrov					
Uporabljena zdravilna učinkovina	Odmerek	C_{max}	t_{max}^*	AUC _(0-24 h)	t 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
amoksicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
klavulanska kislina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX – amoksicilin, CA – klavulanska kislina * mediana (razpon)					

Koncentraciji amoksicilina in klavulanske kisline v serumu, doseženi z amoksicilin/klavulansko kislino, sta podobni kot po peroralni uporabi enakih odmerkov samega amoksicilina ali same klavulanske kisline.

Porazdelitev

Približno 25 % celotne količine klavulanske kisline v plazmi in 18 % celotne količine amoksicilina v plazmi je vezanih na beljakovine. Navidezni volumen porazdelitve je približno 0,3-0,4 l/kg za amoksicilin in približno 0,2 l/kg za klavulansko kislino.

Po intravenski uporabi so našli amoksicilin in klavulansko kislino v žolčniku, trebušnem tkivu, koži, maščevju, mišicah, sinovialni tekočini, peritonealni tekočini, žolču in gnoju. Amoksicilin se ne porazdeli ustrezno v cerebrospinalno tekočino.

Študije na živalih v tkivih niso pokazale znakov bistvenega zadrževanja snovi, nastalih iz katerekoli od obeh učinkovin. Tako kot večino penicilinov je tudi amoksicilin mogoče najti v materinem mleku. Prav tako je mogoče v materinem mleku najti sledi klavulanske kisline (glejte poglavje 4.6).

Ugotovljeno je, da tako amoksicilin kot klavulanska kislina prehajata placentalno pregrado (glejte poglavje 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se delno izloči v urinu kot neaktivna penicilojska kislina v količinah, ki ustrezajo od 10 do 25 % začetnega odmerka. Klavulanska kislina se pri človeku v veliki meri presnovi in se izloči v urin in blato ter z izdihanim zrakom v obliki ogljikovega dioksida.

Izločanje

Glavna pot izločanja amoksicilina je skozi ledvice, klavulanska kislina pa se izloči tako z ledvičnimi kot neledvičnimi mehanizmi.

Amoksicilin/klavulanska kislina ima pri zdravih osebah povprečen razpolovni čas izločanja približno eno uro in povprečen celotni očistek približno 25 l/uro. Približno 60 do 70 % amoksicilina in približno 40 do 65 % klavulanske kisline se izloči nespremenjenih v urinu v prvih 6 urah po uporabi ene same tablete zdravila Augmentin 250 mg/125 mg ali 500 mg/125 mg. Različne študije so ugotovile, da se v 24 urah v urin izloči od 50 do 85 % amoksicilina in od 27 do 60 % klavulanske kisline. V primeru klavulanske kisline se največja količina zdravila izloči v prvih 2 urah po uporabi.

Sočasna uporaba probenecida upočasni izločanje amoksicilina, ne pa tudi ledvičnega izločanja klavulanske kisline (glejte poglavje 4.5).

Starost

Razpolovni čas izločanja amoksicilina je podoben pri otrocih od približno 3 mesecev do 2 let starosti, starejših otrocih in odraslih. Pri zelo mladih otrocih (vključno z nedonošenimi novorojenčki) v prvem tednu življenja interval uporabe zaradi nezrelosti ledvične poti izločanja ne sme presegati dajanja dvakrat na dan. Ker je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, jim je treba odmerek določiti previdno, koristno pa je tudi spremljanje delovanja ledvic.

Spol

Po peroralni uporabi amoksicilin/klavulanske kisline pri zdravih preiskovancih in preiskovankah spol ne vpliva pomembno na farmakokinetiko amoksicilina ali klavulanske kisline.

Okvara ledvic

Celotni serumski očistek amoksicilin/klavulanske kisline se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic. Zmanjšanje očistka zdravila je izrazitejše pri amoksicilinu kot pri klavulanski kislini, ker se večji delež amoksicilina izloči skozi ledvice. Odmerki pri okvari ledvic morajo biti torej takšni, da preprečijo nepotrebno kopičenje amoksicilina, a obenem ohranijo ustrezno koncentracijo klavulanske kisline (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter mora biti previdno in delovanje jeter je treba redno kontrolirati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnosti ponavljajočih odmerkov amoksicilin/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca, bruhanje in spremenjeno barvo jezika.

Študije kancerogenosti z amoksicilinom/klavulansko kislino oziroma posameznima učinkovinama niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

aspartam (E951)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
hipromeloza
silicijev dioksid
sukcinska kislina
ksantanski gumi
aroma *Golden syrup* (vsebuje maltodekstrin)
aroma pomaranče 1 (vsebuje maltodekstrin)
aroma pomaranče 2 (vsebuje maltodekstrin)
aroma maline (vsebuje maltodekstrin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Suh prašek: 2 leti
Pripravljena suspenzija: 7 dni
Pripravljena suspenzija je uporabna do 7 dni, če se shranjuje pri temperaturi 2°C – 8°C (pri čemer ne sme zmrzniti).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Za pogoje shranjevanje po pripravi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklenice iz prozornega stekla, ki vsebujejo prašek za pripravo do 35 ml, 70 ml ali 140 ml z za otroke varno plastično zaporko in z odstranljivim s folijo prekritim pečatom. Opremljena je lahko s plastično merilno žličko ali odmerno brizgo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo preverite, da je s folijo prekrit pečat steklenice nepoškodovan. Pred pripravo pretresite steklenico, da boste zrahljali prašek in odstranite s folijo prekrit pečat. Dodajte količino vode (ki je navedena spodaj). Ponovno namestite zaporko na steklenico, obrnite in dobro pretresite.

<u>Pakiranje (ml)</u>	<u>Količina vode, ki jo je treba dodati pri pripravi (ml)</u>
35	31
70	62
140	124

Dodatno besedilo za trge, ki imajo na steklenici ali nalepki oznako za polnilno črto:
Napolnite steklenico z vodo tik pod črto na steklenici ali nalepki. Ponovno namestite zaporko na steklenico, obrnite in dobro pretresite, nato napolnite z vodo točno do črte. Ponovno namestite zaporko na steklenico, obrnite in zopet dobro pretresite.

Steklenico pred vsakim odmerjanjem dobro pretresite.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/99/00239/013, 015, 016, 018, 020, 021, 023, 024, 026, 027, 029, 030, 032, 033, 035, 036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 29.11.1999

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 12. 2019